



Uygunun Mikro Yapısı ve Mimarisi

Micro-Structure and Architecture of Sleep

Mustafa Saygın, Mehmet Fehmi Özgüner

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Isparta.

Öz

Uygunun mikro yapısı ve mimarisi evrelere bölünerek incelenmekte ve fizyolojik bir uyku mimarisi sağlıklı bir vücut ve belleğin meydana gelmesinde rol almaktadır. Uyku ile ilgili bildiklerimiz son yıllarda artış göstermesi karşın, "uyku" hala bilinmezliklerle dolu bir bilim dalını oluşturmaktadır. Uygunun başlangıcı, devamı ve bitişi kompleks beyin süreçlerini içermektedir. Bu yazıda fizyolojik uygunun mikro yapısı ve mimarisi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Uyku mimarisi, Uyku örüntüsü

Abstract

The microstructure and architecture of sleep are examined by dividing into stages and physiological sleep architecture is important to have a healthy body and to maintain the memory. What we know about sleep has been rising in recent years, but "sleep" still constitutes a branch of science full of obscurities. The onset, the maintenance and the terminating of the sleep include complex brain processes. In this manuscript, the physiological sleep with its microstructure and architecture was discussed.

Key word: Sleep architecture, Sleep pattern

Uygunun Tanımı ve Tarihçesi

Uyku serebral aktivitenin minimum düzeylerde olduğu canlıların iradesiyle çevreden ilgisini kestiği, her hangi bir uyarana sona erebilen geçici bir şuur kapalıdır. Uyku organizmadaki en önemli diurnal biyolojik ritimlerden biridir. Yaşamımızın önemli kısmını oluşturan uyku ve uygunun fizyolojik fonksiyonuna ilişkin pek çok varsayım ileri sürülmüş ve hala çoğu varsayımdan öteye gidememiştir. Bütün memelilerin ve kuşların uyudukları ve uykularının da insanların uykusuna benzer olduğu bilinmektedir. Kuşlar, balıklar, sürüngenler, ve böcekler de memeli uykusuna çok benzeyen inaktivite periyotlarına girerler. İyi uyuyanlarda bile uyku sıklıkla vücut hareketleriyle ve sonradan hatırlanmayan kısa uyanıklıklarla kesintiye uğrar. Vücut hareketleri yaklaşık her 15-20 dakikada bir tekrarlanır. Uyku süreleri ve ihtiyaçları yaşa göre değişir (Bebeklerde 16, çocuklarda 10 erişkinde 7-8, yaşlıda 5-6 saat civarındadır).

İnsan yaşamının yaklaşık üçte birlik bir zaman periyodunu kapsayan uygunun gizemini çözmek için insanoğlu asırlar boyunca çaba harcamış ve henüz pozitif bilimlerin gelişmediği dönemlerde bile mitolojik olaylarla uyku anlaşılmaya ve anlatılmaya çalışılmıştır (1). Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi birçok büyük düşünür, uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalışmışlardır (2). Robert MacNish'ın 1834 yılında yayınladığı "The Philosophy of Sleep" kitabında, uyku "ölüm ile uyanıklık arasında bir dönem olarak" tanımlanmış; uzun süre bu görüşe inanılarak uygunun pasif bir süreç olduğu düşünülmüştür (3). Gerçek anlamda uygunun sırlarının anlaşılabilmesi, uyku sırasında vücut fonksiyonlarının kaydedilmesi ve incelenmesiyle başlamıştır (2). Bu alanda ilk gelişme Luigi Galvani'nin hayvan deneyleri ile beyin hücrelerinde elektriksel aktivitenin ortaya konulmasıyla başlamış ve Richard Caton'un EEG'yi oluşturan potansiyellerin tanımlanmasıyla

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Çünür, Isparta

Tel: 0246 211 36 05

E mail: fizyolog@gmail.com

Fax: +90 246 2371165



devam etmiştir. British Medikal Journal'da 1877'de 40'ın üzerinde tavşan, kedi ve maymunu içeren bir araştırmanın sonuçları yayınlanmıştır (4). Legendre ve Pieron 1907'de uykusuz bırakılmış köpeklerin serumunu, uykudan yeni uyanmış köpeklere vermişler ve köpeklerin yeniden uykuya daldıklarını gözlemlemişlerdir. "Hipnotoksin teorisi" olarak adlandırdıkları bu teoriye göre, bir madde kanda birikmekte ve uykunun başlamasını da bu madde sağlamaktadır (5). Uyanıklık ve uykunun regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal ön beyine doğru uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Ancak bunlardan hiçbiri tek başına uyku veya uyanıklıktan sorumlu değildir. Uyanıklık beyin sapından gelen asendan eksitator uyarıların kortikal aktivasyonu sağlamasıyla oluşur. Ana asendan eksitator kaynak beyin sapındaki retiküler formasyon nöronlarıdır. Mezensefalik retiküler formasyondan çıkan uyarılar talamus yoluyla kortekse ulaşmaktadır. Retiküler formasyon dışında posterior hipotalamusta bulunan histaminerjik ve kolinerjik nöronların bazal ön beyinde, uyanıklıkta rolleri vardır. Uyku; histaminerjik reseptörlerin blokajı, histamin sentezini sağlayan enzimlerin inhibisyonu, histaminerjik nöronların hasarı veya GABA agonistleri ile bu nöronların hiperpolarizasyonu sonucu nörotransmitterlerin aktivitesi ile oluşmaktadır (6, 7).

Uyku mimarisini anlamak

Uykuyu iyi anlamak için en önemli kavram uykuyu beyne ait bir süreç olarak değerlendirmektir. Uyku tek bir süreçten değil, her biri farklılaşmış jeneratörler, düzenleyici mekanizmalar, elektroensefalografik değişiklikleri içeren kompleks süreçlerden oluşur.

Beyinde uyku ve uyanıklık dönemlerinin regülasyonu gerçekleşirken, normal uyku sırasında elektroensefalografi (EEG)'de değişik dönemler izlenir.

1) Yavaş Dalga Uykusu (non REM uykusu, SWS = Slow Wave Sleep)

2) REM Uykusu (Rapid Eye Movements = hızlı göz hareketleri)

Hayvanların çoğunda da neokorteks olmadığı için

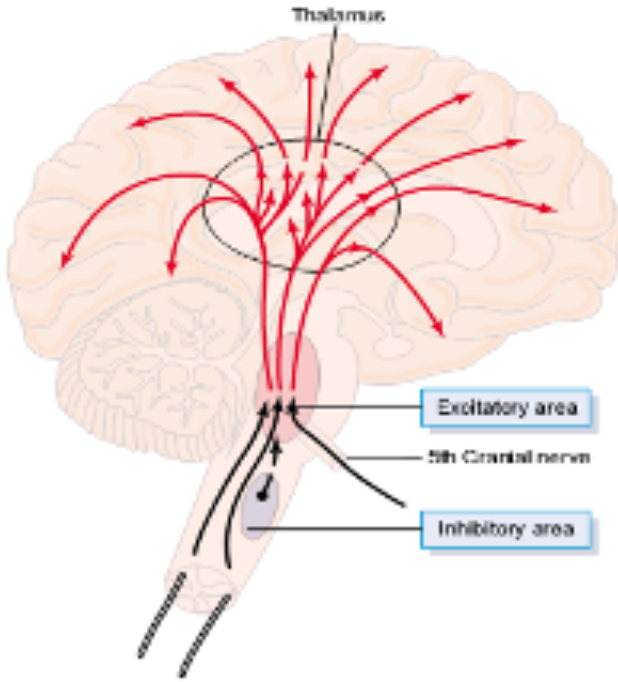
EEG ile uyku dönemleri ayırt edilemez.

Uykunun yaklaşık %20-25'lik bölümü REM, diğeri Non-REM (% 70-75) döneminde geçmektedir. Uyku bozukluklarında bu mimari bozulmakta veya uyku etkinliği azalmaktadır. Uyku kalitesinin etkilenmesiyle, Non-REM dönemini oluşturan evreler ya normal süresinden daha az görülmekte yada REM evresi gibi bir uyku evresi ortadan kalkabilmektedir. Uyku bozuklukları olan bireylerde gündüz aşırı uyku hali ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülürken, öğrenme ve hafıza fonksiyonları da olumsuz etkilenmektedir (8-10). Bunun sonucu olarak, uyku evrelerinde gerçekleşecek olan normal fizyolojik mekanizmalar devreye girememektedir.

Uykunun Mikro Mekanizması

Uyku-uyanıklık siklusünün nasıl oluştuğunu iyi anlayabilmek için serebral aktivitenin kontrolünde önemli rolü olan "Retiküler Formasyon" ve "Nörohormonal Kontrol Sistemin" iyi bilinmesi gerekmektedir. Beyin sapında Retiküler Formasyondan salınan uyku-uyanıklık siklusü ile ilgili önemli nörohormonlar vardır. (Ayrıca hipotalamustaki tuberomamillar nükleusun histamin salgısı). Uyanıklık ve uykunun regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal ön beyine doğru uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Ancak bunlardan hiçbiri tek başına uyanıklık veya uykudan sorumlu değildir. Temel olarak uyanıklık ve uykuyu aktive eden nöronlar pontis oralis, mezensefalik santral tegmentum, posterior hipotalamusta ve orta hat beyin sapı, dorsolateral meduller retiküler formasyon, anterior hipotalamik-preoptik alanlarda farklı konsantrasyonda ve farklı lokalizasyonda yer alırlar.

Uyanıklık; beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla non-spesifik talamo-kortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal ön beyini fasilete eden nöronlarca sağlanır (11).



Şekil 1. Uyanıklık ve uykunun regülasyonu

Uyku ile İlgili Nörotransmitterler

Uyku ilgili nörotransmitterler; Dopamin, Asetilkolin, Serotonin, Noradrenalin, histamin, Gaba-Aminobütirik Asit (GABA) ve Adenozindir.

Dopamin: Hem inhibitör hem de eksitatör özelliklere sahip bir maddedir. Ancak genellikle inhibitör özelliindedir. Bazal gangliyonlardan Substantia Nigra'daki dopaminerjik nöronlardan salınır.

Asetil kolin: Pons ve mezensefalunun retiküler yapılarındaki eksitatör nöronlardan (Retiküler Formasyonun dev hücreli nükleusundan=RAS) salınır. Eksitatör bir nörotransmitterdir.

Serotonin: Kedilerde serebral ventriküle serotonin verilmesi uykuyu indüklemeye, serotonin sentezinin baskılanması ise uzun süreli insomniye neden olmaktadır. Ancak, sonraki çalışmalarda dorsal rafe bölgesinin elektrikle uyarılması sonucu uyanıklık yanıtı ortaya çıkarken, soğutulmasının da uyanıklık yanıtına neden olduğu görülmüştür (12, 13). Dorsal rafe nöronları uyanıklıkta aktif, NREM uykuda az aktif ve REM döneminde inaktiftir (14). Serotonin preoptik alandaki bazı hipnojenik nöronlarda genomik olayları başlattığı, böylece uyanıklıkta serotonin salın-

masının yavaş dalga uykusunu homeostatik olarak düzenlediği ileri sürülmüştür (15).

Noradrenalin: Pons ile mezensefalon arasında yerleşimli Locus Coeruleus'tan salınır. Eksitatör bir nörotransmitterdir.

GABA: Gabaerjik nöronlar bazal ön beyin ventrolateral preoptik (VLPO) çekirdeğinde bulunur. Uykuda aktif olan GABAerjik nöronlar, histaminerjik ve diğer uyanıklık oluşturan hücre gruplarını inhibe ederek uykunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde çok önemli rol oynamaktadır (16). Yavaş dalga uykusu süresince posterior hipotalamusta, REM uykusu süresince dorsal rafe ve locus coeruleus'ta GABA düzeyi artmaktadır. REM uykusunun başlatılması ve sürdürülmesinde GABAerjik nöronların aktif olarak rol aldığı düşünülmektedir (17, 18).

Adenozin: Yavaş dalga uykusunda rol oynadığı düşünülen adenozin, uyanıklık sürdükçe beyinde artmakta ve uykuyu takiben düşmektedir (17). Bu nedenle uykunun humoral düzenlenmesinde aranan "uyku faktörü" olarak düşünülmektedir (19).

Uyanıklık ile İlgili Nörotransmitterler

Uyanıklıkla ilgili nörotransmitterler; Asetilkolin, Noradrenalin ve Histamindir.

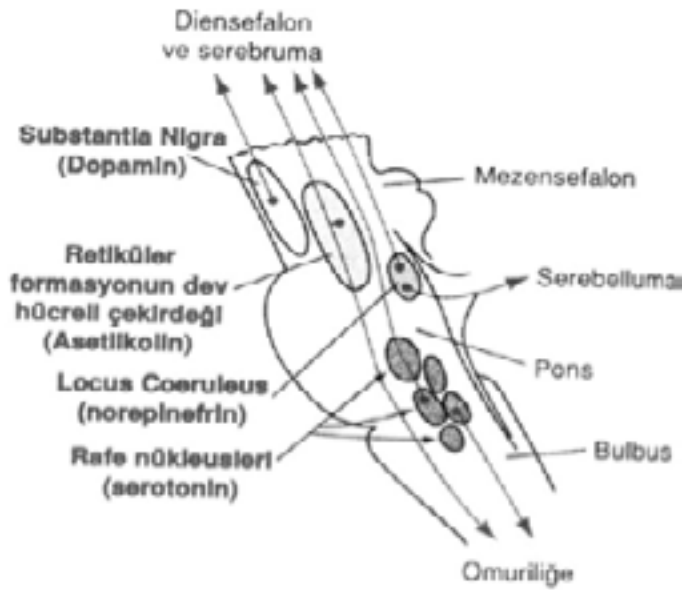
Asetilkolin: Merkezi sinir sisteminde uyku/uyanıklıkla ilgili iki önemli bölgede kolinerjik nöronlar bulunur: 1- PPT-LDT alanı (pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental çekirdekler) ve 2- Bazal ön beyin. PPT-LDT kolinerjik nöronları uyanıklık ve REM uykusu süresince aktif durumda bulunarak talamik röle çekirdekleri üzerinden talamokortikal aktivasyonu sağlar. Pons düzeyinde asetilkolin enjeksiyonu kedilerde kas atonisi ile birlikte REM uykusu benzeri bir duruma neden olmuştur (20). Bazal önbeyinden asetil kolin salgılanması ile EEG'de gama ve teta frekans bandlarının görülmesi arasında pozitif korelasyon, delta aktivitesi arasında ise negatif korelasyon vardır (16).

Noradrenalin (NA): Beyinsapında noradrenalin salgılayan nöron grupları esas olarak locus coeruleus ve lateral tegmental bölgede bulunur. Noradrenalin uyanıklıkta salgılanır. Lateral tegmental bölgeden



salgılanan NA ile hipotalamus ve motor davranış kontrol edilirken, locus coeruleus duysal girdi ve kortikal aktivasyonu düzenler (19)

Histamin: Beyindeki histaminerjik nöronların yerleştiği başlıca yerlerden birisi hipotalamustaki tuberomamillar nükleustur. Bu nükleus eksitator etkisiyle uyanıklık organizasyonundaki temel yapılardandır. Uyku merkezlerindeki histamin salınımındaki azalma, uyku sırasında bilincin kaybolmasına yol açar ve bu mekanizma ile antihistaminik ilaçlar uykuya yol açar. Histaminin serebral ventriküllere doğrudan verilmesi kortikal aktivasyona neden olarak uyanıklık düzeyini arttırmaktadır (19, 21).



Şekil 2. Beyin sapında farklı nörotransmitter salgılayan nöronların bulunduğu merkezler.

Beyin Sapında Uyku-Uyanıklık Ritmi ile İlgili Nöral Alanlar

Mezensefalon, Pons ve Bulbustaki çeşitli nöral yapılar (nükleuslar) Retiküler Formasyon denilen fonksiyonel bir alan oluştururlar. Bilinç ve uyku ile ilgili Retiküler Aktivatör Alan (RAS) ve buna ilişkin retiküler yapılar bu sistemin önemli bir kısmını oluştururlar. Bu yapıların bir kısmı eksitasyondan (aminerjik nöronlar), diğer bir kısmı ise inhibisyondan (serotonerjik) sorumludur. Bu bölge ayrıca antigravite (yerçekimine karşı postürü koruyan) kasların eksita-

tör-inhibitör antagonizmasında da rol oynamaktadır. Ponsdaki nükleuslar ekstansör kasları eksite ederken, bulbustakiler eş zamanlı olarak fleksörleri inhibe etmektedirler. Böylece postür korunmaktadır.

Retiküler Formasyon

1) Retiküler Aktivatör Alan (RAS=bulboretiküler fasikülasyon alanı)

Uyanıklık ve bilincin; beyin sapındaki retiküler formasyon alanında bulunan nöronların aktivitesiyle ilişkilidir ve bu nöron grubuna "Asendan retiküler aktivatör sistem" denilmektedir. Bu sistem talamusa ve oradan da uyanıklıkta kortikal aktivasyonu oluşturan hücrelere projekte olmaktadır. Bu nöronlar hipotalamusa ve bazal ön beyine de projekte olurlar. RAS uyanıklık, dikkat ve bilinç oluşumunu sağlayan karmaşık polisinyaptik bir yoldur. Retiküler Formasyon'un retiküler yapısında bulunan eksitator nöron kümelerinin oluşturduğu bir alandır. Bunlar iki değişik tiptedirler:

Dev hücreli nükleus: Asetilkolin salgırlar. Beyin aktivitesini uyarıcı, eksite edici etkiler doğurur (Atropin paradoksal uykuyu inhibe eder).

Küçük hücreli nükleus: Serebral korteksi eksite ederek uyanıklığı artırır.

RAS uyanıklıktan sorumlu bir alandır

Periferden serebral kortekse ulaşan bütün duysal impulslar kortekste spesifik alanlarda değerlendirilir. Değerlendirme sonrasında korteksten RAS'a uyarıcı impulslar gider. RAS uyarılır. Bunu takiben bu kez RAS'dan kortekse uyarıcı yeni impulslar doğar. Dolayısıyla bu bir (+) feed-back etkileşim ile beynin uyanıklık düzeyinin maksimal olmasını sağlar. Deney hayvanında ponsun üst kısmından yapılan bir kesi RAS'ı devre dışı bırakacağından kalıcı bir koma ortaya çıkmaktadır. Kolinerjik olan bu nöronlar talamusa projekte olurlar ve beyin sapındaki bu kapının açık ya da kapalı olmasını kontrol ederler. Uyku sırasında duysal dünya ile ilişki kesilir, duymayız, hissetmeyiz, tad almazız, koku duymayız ve hatta göz kapaklarımız açılabilir de görmeyiz. Uyku sırasında kişilerin ayrı bir eşik değeri vardır ama yeterince kuvvetli herhangi bir uyaran herkesi uyandırabilir.



Beyin duysal inputu nasıl keser ve uyku durumuna geçer. Bunun cevabı Şu an için talamustur. Koku hariç, her duysal input önce talamustan geçmeden serebral kortekse ulaşamaz. Eğer talamusun kapısı kapalıysa, o zaman korteks dünya ile ilişkisini kesip uyku moduna geçer. Anahtar etki asetilkoline bağlıdır. Asetilkolin talamustaki nöronları açıp kapatmaz, ama sensitize eder. Talamik nöronları hafifçe depolarize ederek (hiperpolarize edici bir K⁺ kanalını kapatarak), talamusu duysal inputa daha duyarlı hale getirir ve böylece uykudan uyanıklığa geçiŐi sağlar.

2) Retiküler İnhibitör Alan

Medulla oblongata'nın medial ve ventral yerleşimli serotonerjik nöronlardan meydana gelen nükleuslara "Rafe Nkleusları" denir. Serotonin MSS'de inhibitör özellikte bir nörotransmitterdir. Bu alandan salınan serotonin kolinerjik nöronlar üzerinde inhibitör etkisiyle uykunun başlatılmasında rol oynar.

3) Lokus Coeruleus

Beyin sapında dorsal pons ile mezensefalonda yerleşimli bir nkleustur. Buradan bütün beyne yayılan lifler çıkmaktadır. Bu nöronlar noradrenalin salgırlar. Noradrenalin korteksi çok yüksek düzeyde aktive edici etkiler oluŐturur. Bu nöronların etkisiyle konsantrasyon artar ve çok yüksek uyanıklık düzeyine ulaşılır. Bu durum, özellikle "fight or flight fenomeninde" sempatik etkinin bir parçası olarak karŐımıza çıkar. Lokus seruleusun projeksiyonları çok yaygın ve neokortekse, hipokampusu, talamusa, serebellar kortekse, pons ve medullaya kadar uzanır. Uyku sırasında lokus seruleustaki ateŐleme oranı azalır, bunun yanında REM uykusu sırasında bu ateŐleme oranı artar. Lokus seruleusun REM uykusunun başlatılmasında da çok kritik bir rolü olduğu gözükmektedir. Lokus seruleus lezyonlarında REM ortadan kalkmakta ve amfetamin gibi katekolamin agonistlerinin uyanıklığı arttırdığı ve uykusuzluk verdiği bu mekanizma ile açıklanabilmektedir (22).

Uyku oluŐumu ile ilgili hipotezler

Uyku oluŐumu ile ilgili birbirinden farklı hipotezler ileri sürülmüştür. Ancak tek bir mekanizmadan çok, değişik mekanizmaların entegre etkisiyle uykunun oluştuğu düşünülmektedir. Bu hipotezler başlıca Şunlardır:

1) Uykunun pasif kuramı: RAS nöronları uyanık geçen gün boyunca giderek yorulularak pasifleŐmeye baŐlarlar. Eksitator nöronlar devre dışı kalınca inhibitör alan hakimiyeti ele geçirir. Uyku süresince bu olay tersine döner ve eksitator nöronlar eski durumlarına dönerler. Bu kez inhibitör nöronlar daha zor uyarılabilir hale gelmektedir. Muhtemel mekanizma Őöyledir: Sinir sisteminin yüksek ATP tüketimi sırasında biriken "Adenozin" spesifik A1 reseptörlere baŐlanır, buna baŐlı olarak Retiküler sistemin uyanıklığa yol açan spesifik kolinerjik nöronları inhibe olur ve inhibitörler etkin hale gelerek uyku uyarılır. Kafein ve Teofilin A1 reseptörlere baŐlanır ve bloke ederek adenozinin etkisini ve uykuyu önlemesi bu teoriyi destekler.

2) Serotonin teorisi: Rafe nükleusları ve ponsun alt yarısı uyarıldığında uyku oluşur. Bu bölgeden kalkan lifler retiküler formasyon üzerinden talamus, korteks, hipotalamus ve limbik sisteme dağılır. Giderek artan serotonin salınımı ile uyku oluşur. Serotonin antagonistlerinin uykuyu suprese ettikleri görülmüştür. Örneğin serotonin ve noradrenalinin veziküllerde depolanmasını önleyen rezepin deney hayvanlarında günlerce uykusuzluğa neden olur. Deneysel olarak Rafe nükleusları hasarlanınca sürekli uyanıklık, bitkinlik ve ölüm görülmüştür.

3) MSS'nde bazı alanların deneysel olarak uyarılması uykuyu doğurur: N. Vagus'un giriŐ yeri olan, bulbus ve ponsun duysal bölgesi N.Traktus Solitarius içindeki bazı alanlar uyarıldığında uyku oluşmaktadır. Ancak; bu etki Rafe nükleusları haraplandığında oluŐmadığı için uyku oluŐumunun Rafe nükleusları üzerinden olduğu düŐünülür. Diensefalonda ant. hipotalamustaki suprakiazmatik nükleusu (SCN), preoptik alanın uyarılması uykuyu doğurur. Talamusun santral ve medial bölgesindeki bazı çekirdekler



uyarılınca uyku oluşur. Bu alanların hasarlarında devamlı uyanıklık, bitkinlik oluşur. Rafe nükleusları uyarılınca uyku oluşur. Orbito-frontal korteks uyarılması uyku doğurur.

4) Uykuyu provoke eden bazı kimyasal faktörler vardır: Serotonin, N-asetil transferaz, (NAT) enzimi aracılığıyla N-asetilasyonu ile pineal bezde sentezlenen melatonin hipnotoksik bir maddedir ve sedatif etkileri vardır. Gün ışığı melatonin salınımını inhibe ederken, karanlık ortam melatonin salınımı için güçlü bir uyarandır. Anteriör hipotalamusun SCN'si retinadan aldığı karanlıkla ilgili fotik impulsları pineal beze iletir. Günün sona ermesiyle melatonin sentezi giderek artar, gece yarısı melatonin seviyesi pik yapar. Uyku-uyanıklık siklusünde SCN ve pineal bez bir biyolojik saat fonksiyonu yürütürler. Melatoninin uykuyu uyarıcı etkisini bir oksitosin ve ADH prekürsörü olan vazotosinin BOS'daki konsantrasyonunu artırarak yaptığı iddia edilmektedir.

Bunu destekleyen güçlü veriler vardır:

- Melatoninin sirkadiyan ritmi ile paralel olarak BOS vazotosin düzeyleri yükselmektedir.
- REM döneminde vazotosin düzeyi yüksektir.
- İntranazal yolla vazotosin uygulandığında REM periyodu başlamaktadır.

Delta sleep-inducing peptid ve muramil peptid denilen maddeler uzun süre uyanık tutulan köpeklerin kan, BOS ve idrarında yüksek bulunmuştur. Bunlar uzun süre uyanık

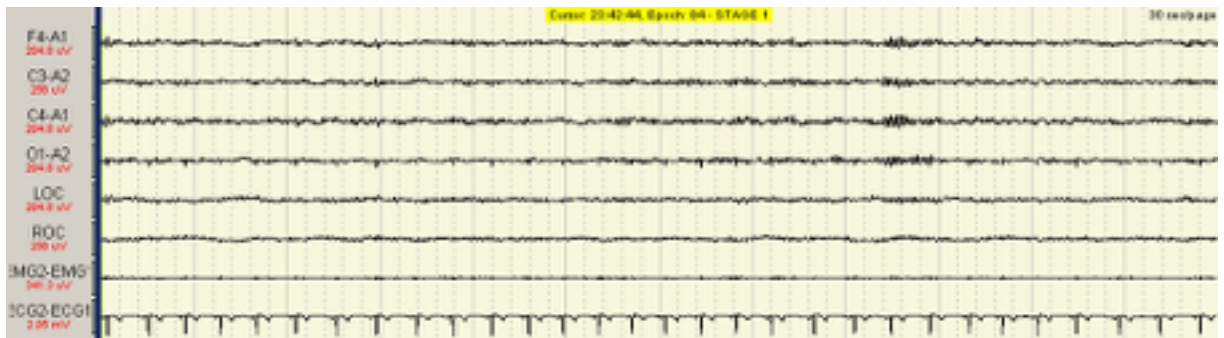
tutulan bir hayvanın serumuyla başka bir hayvanın 3. ventrikülüne verildiğinde uykunun hemen başladığı gözlenmiştir (5).

Hipotalamusun preoptik alanından salınan PGD2 uykuyu uyarırken PGE2 ise uykuyu inhibe eder. Koleksistokinin ve ADH'nun uykuyu uyardığı görülmüştür. Bazı sitokinler uyku oluşumunda rol oynarlar: TNF, IL-1, IL-2 ve $INF\alpha$ bunların başında gelir. Adenozin uzun süre uyanıklıkta beyinde biriken bir maddedir. Adenozin antagonisti olan kafeinin uyanık tutucu etkisinin olması adenozinin uykuda rolü olduğunu destekler (22, 23).

Normal Fizyolojik Uyku

Elektroensefalografi ilk kez 1929 yılında, bir alman bilim adamı olan, Hans Berger tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. EEG ile geniş bir nöron grubunun spontan elektriksel aktivitesindeki dalgalanmalar kafatası yüzeyinden kaydedilir. Bu yöntem beynin yapısal özelliklerinden çok o andaki fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır. Bu nedenle uyku ve uyanıklıkta farklı özellikler göstermektedir. Uyku, hızlı göz hareketlerinin görüldüğü Rapid Eye Movement (REM) dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği Non-REM dönemi olarak ikiye ayrılır. Uykunun yaklaşık % 20-25'lik bölümü REM, diğerleri Non-REM'dir. Non-REM 3 evreden oluşmaktadır.

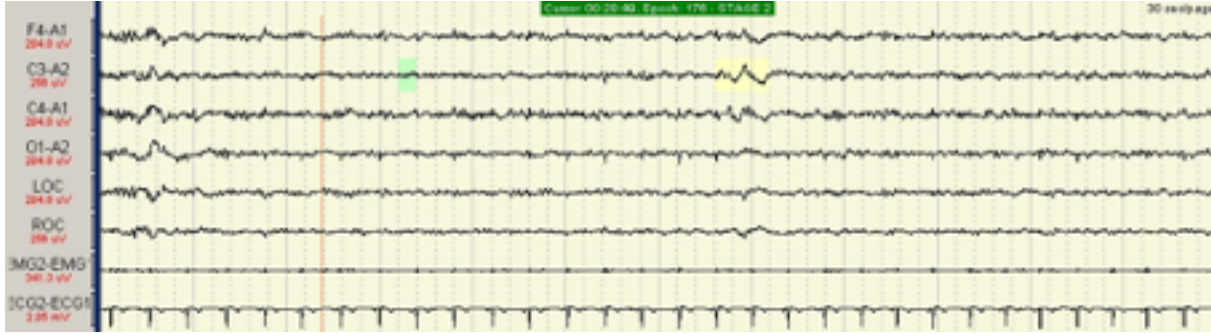
Evre 1: Uykunun ilk siklusu yaklaşık olarak 1-7 dakika süren Evre 1 ile başlar. uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Alfa dalgası kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır, ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir.



Şekil 3: Evre I uyku

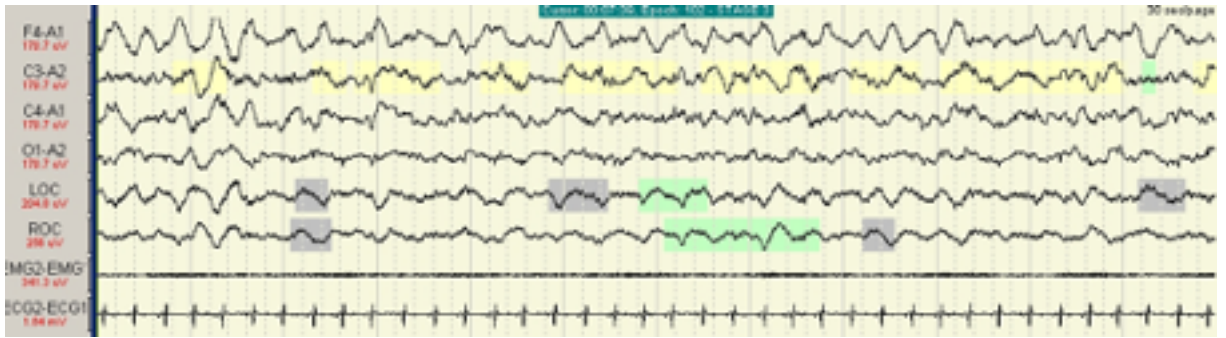


Evre 2: Evre 1'i takiben devam eder ve 25 dakika kadar süren, yüzeysel uyku dönemidir. Frontosantral yerleşimli 12-14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku içcikleri ve K kompleksleri görülen uykunun yaklaşık yarısı bu dönemdir.



Şekil 4: Evre II uyku

Evre 3: Derin uyku dönemidir. Yüksek amplitüdümlü yavaş dalgalı yaygın düzensiz dalgalardan oluşur. Yaşın ilerlemesi ile yavaş dalgalı uyku zamanı azalır ve çok yaşlı bireylerde tamamen kaybolur. Mental aktivite yokluğu ile birlikte En büyük özelliği büyüme hormonundaki artıştır. Buna paralel olarak derin uykuda protein sentezi



Şekil 5: Evre III uyku

artar, tüm metabolizma yavaşlar ve fizyolojik aktivitelerde azalma dikkati çeker. Bu dönemde vücutta meydana gelen değişimlerin vücudun dinlenmesi ve yenilenmesini sağladığı kabul edilmektedir (24). NREM uyku, gece uykusunun büyük kısmını oluşturan uyku tipidir. Bu uyku tipinde parasempatik sinir sistem dominanttır. Derinliği giderek azalır ve sonra REM periyoduna geçiş olur. Kişi yorgun ise SWS uzun sürer, REM'e geçiş gecikir. Süresi 45-90 dk arasındadır. SWS'nin özellikleri şunlardır: Sempatik tonüs azalır, kalp frekansı ve kan basıncı azalır (damar

düz kaslarında tonüs azalmıştır). Solunumun frekansı %10-30 azalır, BMH % 10-30 azalma gösterir, GİS motilitesi artar, GH ve gonadotropinlerin salınımı artar, muramil peptidin ve bazı sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6 ve x-INF) salınımı artar, EEG'de delta ritmi hakim-

dir, rüyalar görülür, ancak genellikle hatırlanmaz (Bu yüzden SWS'na rüyasız uyku da denir). Sekiz saatlik bir uykuda SWS 4-6 defa tekrarlanır. Özetle; bütün vital fonksiyonlar SWS'de yavaşlamıştır. Organizma dinlenme periyoduna girmiştir (Araştırmalar SWS'da serebral glikojen depolarının yenilendiğini ve immün sistemin güçlendiğini göstermiştir).

REM Dönemi: Yavaş dalga uykusu giderek hafiflerken uykunun başlangıcından 45-90 dk. sonra hızlı göz hareketleri ile karakterize heyecan verici rüyaların görüldüğü bir periyoda girilir. Bu periyod REM uykusudur. REM periyodunun süresi ortalama 15 dakikadır, fakat 1 saate kadar uzayabilir. Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin olduğu dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareketi oldukça yoğun iken bazen yok ya da azdır.



Bu durum fazik REM uyku ve tonik REM uyku olarak isimlendirilir. Uykudan REM döneminde uyananların yaklaşık % 80'i uyanırken son gördükleri rüyaları hatırlarlar

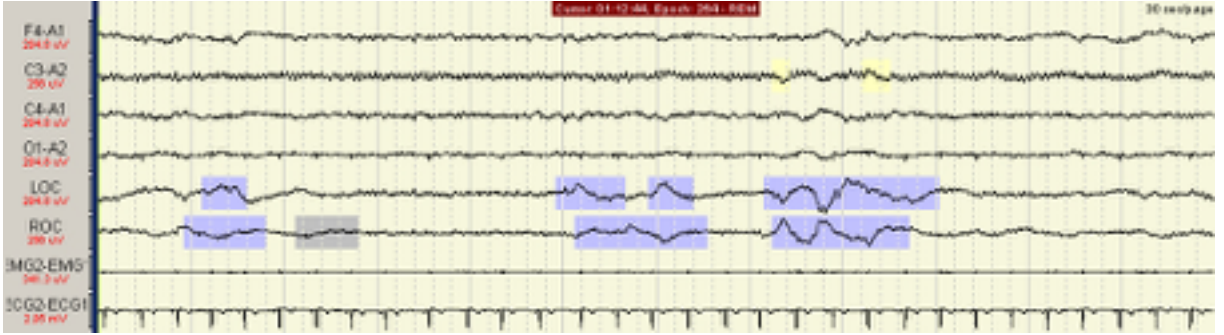
(25). REM uykusunda; beyin sapı mekanizmaları yoluyla spinal motor nöronlarının inhibisyonu, postüral motor tonusunun

baskılanmasını düzenler. Kalp atımında taşikardi, bradikardi dönemleri gözlenmekle birlikte, solunum sayısı ve derinliği değişir. Beyin kan akımı üzerinde yapılan çalışmalar REM sırasında kan akımını uyanıklığa benzediğini göstermektedir. Tüm bu değişimler, fizyolojik aktiviteler açısından uyanıklıkla benzerlik göstermektedir. Bu yönüyle, REM uykusunun bir kısa tanımı da felçli bir vücutta yüksek derecede aktif bir beyin şeklindedir. REM döneminde, organizma uykuda olduğu halde uyanıkken olduğu gibi yüksek bir beyin aktivitesine sahiptir ve buna bağlı olarak EEG'de desenkronize beta dalgalarına benzeyen dalgalar hakimdir. Bu yüzden REM'e paradoksal uyku denilmektedir (26).

DeneySEL çalışmalar sonucunda; öğrenme ile REM arasında yakın ilişki olduğu ortaya koyulmuştur. Yeni bilgi edinildiğinde hayvanlarda REM uykusunun arttığı gözlenmiş ve deneySEL ortamda yeni bilgiler verilip daha sonra REM bozulursa, öğrenmesinde aynı şekilde bozulduğu gözlemlenmiştir. Yapılan tüm çalışmaların ışığında; REM'in işlevi konusunda belli bağlı şu iki açıklama üzerinde durulmaktadır:

a) REM'in amacı gün içinde yaşananları unutmaktır.
b) REM, uyanıklıkta alınan bilgilerin düzenlenmesidir. Bu veriler çerçevesinde, REM' in birey için gerekli olmayan kayıtları silmeye, gerekli olanları düzenlemeye ve böylece de bireyin ertesi güne duygusal ve bilişsel açıdan hazırlanmasına hizmet ettiği ve gün

içinde yaşananların sahne aldığı ve seçilip tasniflendiği bir süreç olarak görülebilir (27).



Şekil 6: REM uykusu

REM nasıl oluşur?

Kolinerjik maddelerin REM uykusunun ortaya çıkmasına neden olduğu için, bu uyku modelinde asetilkolin salgılayan nöronların (RAS'de dev hücreli nükleus) rolünün olduğu düşünülmektedir. Bu nöronların yaygın lifleri belirli beyin alanlarında aktivite artışı uyarmaktadır. Bunu Fizostigmin gibi kolinerjik ajanların REM dönemini başlatması atropinin ise REM'i baskılaması desteklemektedir (7). Noradrenerjik nöronların da (Lokus Seruleus) REM oluşumunda etkisi vardır (paradoks).

Bu teorileri destekleyen önemli deliller vardır. Asetilkolin ve noradrenalin sentezini önleyen maddelerin SWS'na etki etmeden REM oluşumunu baskılamalarıdır. Bilateral olarak Lokus Seruleus çıkarılınca da aynı etki ortaya çıkar. Lokus seruleus lezyonlarında da REM ortadan kalkar.

REM dalgaları en iyi lateral genikulat nükleus, pons ve oksipital bölgelerden kaydedilebilir. Bebeklerde uyku süresinin %50'den fazlası REM döneminden oluşurken yaşlanmayla bu süre kısalır.

REM dönemi yaklaşık 5-30 dk arasında değişir, süresi kişi yorgun ve dinlenmeye fazla ihtiyaç duyduğunda kısa, dinlenmiş ise uzun olmaktadır (SWS'in tersi). REM periyotları sıklıkla 45-90 dk'lık aralıklar ile halinde 4-5 kez tekrar eder. Tüm uyku süresinin %20'sini kapsayabilir. REM döneminde kişiyi uyan-



drmak zordur, ancak sabah uykudan kalk bu dönemde olur.

REM uykusunun özellikleri ise; Hızlı göz hareketleri vardır, heyecan verici rüyalarla birlikte ve bu rüyalar hatırlanır, dinlendirici değildir, EEG'de beta benzeri dalgalar hakimdir, uyarılma SWS'den daha gctr, ancak sabah REM döneminde uyanılır, solunum frekansı düzensizdir ve hızlanmtır, nabız hızlıdır, beyin metabolizması %20 artmıştır, beyin sapında eksitatör alanların inhibisyonuna bağlı olarak kas tonusu azalır.

Uyku siklusunda mimari

Erikinler uykuya Non-REM dönemi ile balar ve en az 80 dakika sonra REM döneminde geçer ve gece boyu her 90 dakikada bir Non-REM, REM döngüsü 4-5 kez tekrarlar. Böylece uykunun ilk siklusu tamamlanmış olur. İlk uyku Non-REM dönemi evre 1 ile balar ve yalnızca birkaç dakika sürer ve uyanma eşiği düşüktür, yani hafif sesli uyarı ile veya dokunmakla kolayca uyanır. Daha sonra kişi evre 2 uykuya geçer. Bu 10-25 dakika sürer. Uyanma için evre 1 uykuya göre daha yoğun bir uyarana gerekir. Uyku derinleirse evre 3 uykuya balar ve evre 1 ve evre 2'ye göre daha yoğun bir uyarana ile uyanabilir ve 20-40 dakikada ilk döngü tamamlanmış olur. Bunu 5-10 dakika süren evre 2 uykuya izler ve REM dönemi yaklamtır. İlk REM dönemi 1-5 dakika gibi oldukça kısadır. REM uykusu gece daha kısa iken sabaha doğru süresi ve ağırlığı artar. Evre 3 uykusu sabaha kar süresi iyice azalır ve kaybolur (28).

Uyku süresi ve doğası, canlının yaı ve vücudunun büyüklüğü ile birlikte, yaşam alanı ile ilgili ögelere de bağlıdır. Uyku süresi ile vücut ağırlığı arasında ters bir ilişki vardır. 10-15 gram ağırlığa sahip yarasalar günde 18-20 saat, birkaç ton ağırlıktaki filler 3-4 saat, zrafalar ise 2-3 saat uyumaktadırlar. Memelilerde uyku süresi ile beslenme tercihleri arasında ilişki bulunmaktadır. Uyku süresi en uzun olan canlılar etobur (carnivore), uyku süresi en kısa olanlar ise otobur (herbivore) hayvanlarda görülür. Diğer hepil (omnivore)'lerde ise ikisinin ortasındadır (30). Tre göre uyku süresi değişmekle birlikte, memelilerde

REM, % 15-30, kularda % 5 oranında görülür (29). Kuların çoğunda, tavan ve köpeklerde, REM'de beklenen atoni olmamaktadır (31-33).

Uykunun fizyolojik nemi

Uyku organizma için vazgeçilmez bir biyolojik ritimdir. Uzun süre uykusuz bırakılan canlıların öldüğü, böceklerde sık sirkadiyan ritim değimelerinin yaşam sürelerini kısalttığı gözlenmiştir. Uyku inhibisyonunun deney hayvanlarında immün sistemin zayıflamasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu hayvanlarda sitokin (TNF, IL-1, IL-2, INF) yapımı azalır. Kolay sepsis ile ölüm gerçekleşir. Bu durumda; uyku immün sistemi gclendiren bir faktördür denilebilir.

REM periyodu inhibe edildiğinde uyanıklıkta konsantrasyon azalması gözlenir. REM inhibisyonunun öğrenmeyi de bozduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla REM uykusunun informatif inputların işlenmesinde çok önemli rolünün olduğu ve MSS gelişiminde önemi olduğu aıkkardır. REM'de sinapslar restore edilir (ocukluk döneminde serebral gelişim daha fazladır). Geri zekalı ocuklarda REM döneminin az olduğu görülmüştür. Bu veriler REM döneminin informatif inputların işlenmesinde çok önemli rolünün olduğunu gösterir. Uykuda gonadotropinlerin ve adrenal hormonların arttığı gösterilmiştir. Uykunun cinsel fonksiyonlara olumlu etkisinden bahsedilebilir. Uykuda GH artıı barizdir. Bunun büyüme üzerine olumlu etkisi Őüphesizdir.

Uykunun merkezi ve periferik olmak üzere iki önemli etkisinden bahsetmek mümkündür:

MSS'nin normal işlevinin korunabilmesi için uyku gereklidir. Uyku sayesinde nöronal merkezler arasındaki doğal iletişim ve denge korunur. Uykuda beyin glikojen depoları yenilenir. Uykusuzlukta zihinsel aktivitenin yavaşlaması ve psiik bozuklukların (hiperaktivite, emosyonel labilit vs.) belirginleşmesi MSS için uykunun öneminin en iyi göstergesidir. MSS'ni etkileyen ajanlar (Barbitüratlar, alkol, amfetamin vb.) uykuyu inhibe ederek konsantrasyon kaybına neden olabilirler.

Uykuda somatik yapılarda sempatik tonüs azalmaktadır. Kas tons azalır. Parasempatik tonüs ise etkin



hale gelir. Nabız ve TA azalır, solunum yavaşlar, oksijen tüketimi azalır. Metabolik fonksiyonların bazal metabolizma düzeyine indiği gözlenir. Perifer organlardaki enerji depoları yenilenir. Parasempatik aktivite GIS aktivitesinde biraz artışa neden olabilir.

Uykunun mikro yapısını 1959 yılında Dement ve Kleitman ilk kez 33 denekte 126 tane spontan gece uykusunu kaydederek, uykunun 90-120 dakikalık siklulardan oluştuğu ortaya konuldu. Bu bulgularla gecenin ilk yarısında derin uyku, ikinci yarından daha çok REM uykusu olduğu ve REM uykusunun uykunun %20-25'ini oluşturduğu bulundu. Bu sırada kedilerde çalışan Michel Jouvet'te hızlı göz hareketleri ve EEG uyanıklığa yakinken kas tonusunun tamamen kaybolduğunu göstermiştir. 1967'de ilk olarak Gastaut ve Lugaressi Bologna'da klinik uyku tıbbi toplantısı yapılarak, apne, insomni, narkolepsi ve parasomni konuları gündeme gelmeye başlamıştır. Bu yıllarda Christian Guilleminault tarafından Avrupa'daki deneyimin Standford'a aktarılması ile uyku testine solunum ve kardiyovasküler parametrelerde girmiş oldu. Bu grubun bir üyesi olan Holland tarafından polisomnografi (PSG) tanımlanmıştır. PSG ilk kez 1975'te sigorta kurumları tarafından ödenmeye başlamıştır. İlk kurumsal gelişme 1975 yılında «Assosication of Sleep Disorder Center (ASDC)» kurulmuştur. Sleep dergisi yayın hayatına başlamıştır. 1979'ta ASDC ve APSS (Assosication for the Psychophysiological Study of Sleep) 3 yıllık bir çalışma ile ilk olarak uyku bozuklukları sınıflamasını ortaya koymuştur. 1989 yılında ilk uyku kitabı Dement önderliğinde yayımlanmıştır. 1990'lı yıllar uyku tıbbının dünyada kabul görmeye başladığı dönem olmuştur. Bu gelişmeler çerçevesinde son 60 yılda geçtiğimiz 6000 yıldan daha fazla uyku mimarisi hakkında bilgi sahibi olduk.

Sonuç olarak periferik organlarda da bir dinlenme söz konusudur. Bu sayede uykunun özellikle NREM Evre III uyku rejenerasyon ve REM uykusunda öğrenme ve hafızayla ilişkili proseslerin gerçekleştiği düşünüldürse uykunun önemi daha iyi anlaşılmış olmaktadır.

Kaynaklar

1. Karadağ M, Ursavaş A. Dünyada ve Türkiye'de Uyku Çalışmaları. Türkiye Klinikleri Arch Lung 2007; 8(2): 62-64.
2. Dement W. A person history of sleep disorders medicine. J Clin Neurophysiol 1990; 7(1): 17-47.
3. MacNish R. The philosophy of sleep. New York, D Appleton, 1834.
4. Kutlu G. EEG'nin Tarihi. Sinaps 2000; 13: 1-12
5. Legendre R, Pieron H. LE probleme des facteurs du sommeil: Resultats d'injections vasculaires et intracerebrales de liquides insomniques. C R Soc Biol 1910; 68: 1077-1079.
6. Özyardımcı N. 2002-2003 Yılı Göğüs Hastalıkları Klinik Seminer Çalışmaları Kitabı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa, 2003.
7. Kaynak H, Ardiç S. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Türk Uyku Tıbbi Derneği. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. İstanbul 2011; 8; 1-468
8. Dere E, Pause BM, Pietrowsky R. Emotion and episodic memory in neuropsychiatric disorders. Behav Brain Res. 2010; 215(2): 162-171.
9. Karabekiroğlu K, Gırmzal A, Berkem M. Psikiyatrik bozukluklarda bellek sorunları. Anadolu Psikiyatr Derg. 2005; 6: 188-196.
10. Korn H, Faber DS. Quantal analysis and synaptic efficacy in the CNS. Trends Neurosci. 1991; 14(10): 439-445.
11. Moruzzi G, Magoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949; 1(4): 455-473.
12. Jacobs BL, Asher D, Dement WC. Electrophysiological and behavioral effects of electrical stimulation of the raphe nuclei in cats. Phjysiol Behav 1973; 11(4): 489-95.
13. Cespuglio R, Walker E, Gomez ME, Musolino R. Cooling of the nucleus raphe dorsalis induces sleep in the cat. Neurosci Lett. 1976; 3(4): 221-227.
14. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. Sleep 2004; 27(4): 811-820.
15. Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. Neuropsychopharmacology 1999; 21(2 Suppl): 24S-27S.



16. Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(10): 1187-1204.
17. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.136-153.
18. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *Am J Physiol.* 1997; 273(1 Pt 2): R451-455.
19. ztrk L. Uyku ve uyanıklığın gncel fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1(1): 5-10.
20. Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, F M, Giagheddu M, Imperato A, Gessa GL. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res.* 1995; 671(2): 329-332.
21. Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology* 1988; 27(2): 111-12
22. Guyton AC, Hall JE. 2013. *Tibbi Fizyoloji* ev. ed. Berrak . Yegen, Zeynep Solakoğlu, İnci Alican. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti. s. 721-727.
23. Şahin L, Aşçioğlu M. Uyku ve uykunun dzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2013; 22(1) 93-98.
24. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone.* 2000; 2(5): 1-15.
25. Stanley N. The physiology of sleep and the impact of ageing. *Eur Urology Suppl.* 2005; 3(6): 17-23.
26. Greenberg MS and Farah MJ. The laterality of dreaming. *Brain Cogn.* 1986; 5(3): 307-321.
27. Aydın H and zgen F. Effect of Imipramine on REM: paradoxial or parallel? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1992; 2: 389-391.
28. Karadağ M. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul: Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi; 2010: 2099-2100
29. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature.* 2005 Oct 27;437(7063):1264-71.
30. Kryger MH, Roth T, Dement WC (Editrler 3. Baskı).
31. Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian sleep. In: *Principles and practice of sleep medicine.* Eds: Kryger MH, Roth T and Dement WC. Elsevier, 2005: p: 91-100.
32. Amlaner C, Ball N "avian Sleep" in: *Principles and practice of sleep medicine* edited by M. Kryger, T Roth and W Dement. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: p:50-63
33. Pivik RT, Sircar S, Braun C. Nuchal muscle tonus during sleep, wakefulness and tonic immobility in the rabbit. *Physiol. Behav.* 1981; 26(1): 13-20.